

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年6月6日 (06.06.2002)

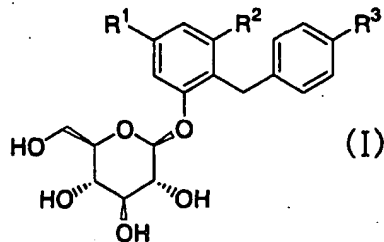
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/44192 A1

- (51) 国際特許分類: C07H 15/203, A61K 31/7034, A61P 3/10, 3/04, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10115
- (22) 国際出願日: 2001年11月20日 (20.11.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2000-366192 2000年11月30日 (30.11.2000) JP  
特願 2000-380482 2000年12月14日 (14.12.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤倉秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県松本市大字島内4152-1 モダニティパレス望月101 Nagano (JP). 西村俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4511 Nagano (JP). 伏見信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県松本市岡田下岡田89-6 Nagano (JP). 田谷和也 (TATANI, Kazuya) [JP/JP]; 〒390-0805 長野県松本市清水1-3-5 サンスーン21-203 Nagano (JP). 菊地紀彦 (KIKUCHI, Norihiko) [JP/JP]; 〒390-1242 長野県松本市和田3479 Nagano (JP). 勝野健次 (KATSUNO, Kenji) [JP/JP]; 〒399-0601 長野県上伊那郡辰野町大字小野272-1 Nagano (JP). 伊佐治正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県塩尻市広丘郷原1763-189 Nagano (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLUCOPYRANOSYLOXYBENZYL BENZENE DERIVATIVES, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATES IN THE PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体



(57) Abstract: Glucopyranosyloxybenzylbenzene derivatives represented by the following general formula (I), which are useful as preventives or remedies for diseases caused by hyperglycemia (for example, diabetes, diabetic complications, obesity) because of having a human SGLT2 activity inhibitory effect, and pharmacologically acceptable salts thereof: (I) wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, hydroxy, optionally substituted amino, carbamoyl, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen or lower alkyl; and R<sup>3</sup> represents optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, etc.

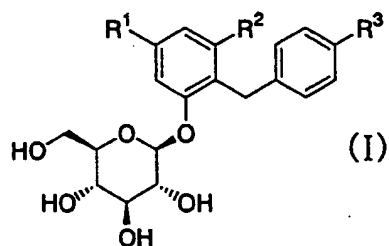
[続葉有]

WO 02/44192 A1



## (57) 要約:

本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、一般式



(式中の $R^1$ は水素原子、水酸基、置換又は無置換アミノ基、カルバモイル基、置換又は無置換低級アルキル基、置換又は無置換低級アルコキシ基等であり、 $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ は置換又は無置換低級アルキル基、置換又は無置換低級アルコキシ基、置換又は無置換低級アルキルチオ基等である)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物並びにその製造中間体に関するものである。

## 明細書

グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体、それを含有する医薬組成物  
およびその製造中間体

5

## 技術分野

本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

10

さらに詳しく述べれば、本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用なグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

15

## 背景技術

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、糖尿病治療剤としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン抵抗性改善薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン抵抗性改善薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による糖尿病治療剤の開発が囑望されている。

25

近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-15

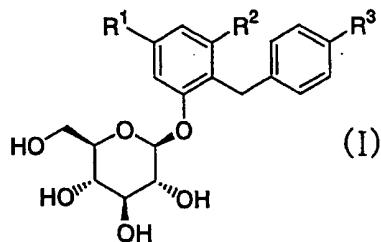
- 15 (1987)). また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2 (ナトリウム依存性グルコース輸送体2) が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994)). それ故、
- 5 ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が待望される。しかも、このような尿糖排泄促進剤は過剰な血糖を尿から排泄するため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満化の防止効果も
- 10 期待できる。

#### 発明の開示

- 本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、ある種のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体が、
- 15 下記の如く優れたヒトSGLT2阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

- 本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する、下記のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびその薬理学的に
- 20 許容される塩並びにそれらを含む医薬組成物を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



(式中のR<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(低級アルキル)アミ

- ノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^3$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、但し、 $R^1$ が水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基であり、かつ $R^2$ が水素原子のとき、 $R^3$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基ではない）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

- 本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

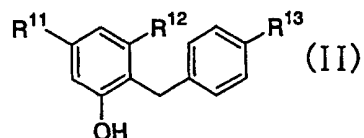
本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒトSGLT2阻害剤に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤に関するものである。

5 本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

10 また、本発明は、一般式



(式中の  $R^{11}$  は水素原子、保護基を有する水酸基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ (低級アルキル) アミノ基、ジ (低級アルキル) アミノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^{12}$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^{13}$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアル

15

20

25

キルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、但し、 $R^{11}$  が水素原子または保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基であり、かつ  $R^{12}$  が水素原子のとき、 $R^{13}$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基ではない）で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩に関するものである。

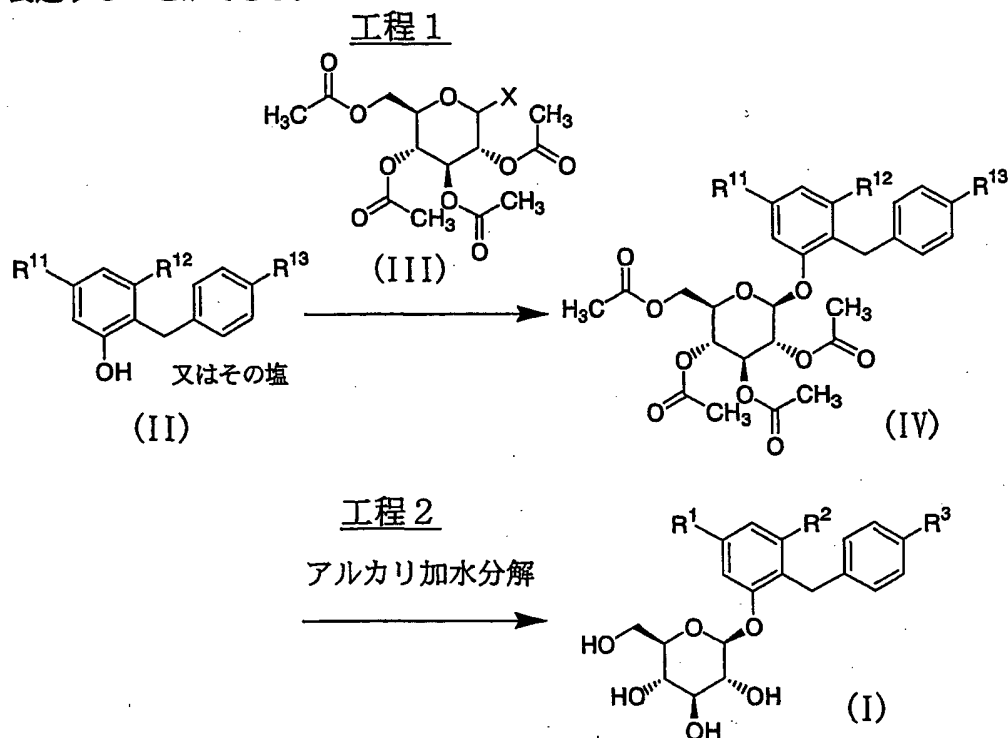
本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ低級アルキル基とは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-

- メチルエチル基、4-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のヒドロキシアルキル基をいい、ヒドロキシ低級アルコキシ基とは、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、4-ヒドロキシブトキシ基、3-ヒドロキシブトキシ基、2-ヒドロキシブトキシ基、5-ヒドロキシペンチルオキシ基、4-ヒドロキシペンチルオキシ基、3-ヒドロキシペンチルオキシ基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、6-ヒドロキシヘキシルオキシ基、5-ヒドロキシヘキシルオキシ基、4-ヒドロキシヘキシルオキシ基、3-ヒドロキシヘキシルオキシ基、2-ヒドロキシヘキシルオキシ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のヒドロキシアルコキシ基をいい、ヒドロキシ低級アルキルチオ基とは、2-ヒドロキシエチルチオ基、3-ヒドロキシプロピルチオ基、2-ヒドロキシプロピルチオ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルチオ基、4-ヒドロキシブチルチオ基、3-ヒドロキシブチルチオ基、2-ヒドロキシブチルチオ基、5-ヒドロキシペンチルチオ基、4-ヒドロキシペンチルチオ基、3-ヒドロキシペンチルチオ基、2-ヒドロキシペンチルチオ基、6-ヒドロキシヘキシルチオ基、5-ヒドロキシヘキシルチオ基、4-ヒドロキシヘキシルチオ基、3-ヒドロキシヘキシルチオ基、2-ヒドロキシヘキシルチオ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のヒドロキシアルキルチオ基をいう。低級アルコキシ低級アルキル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルキルチオ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキルチオ基をいう。低級アルケニルオキシ基とは、ア

リルオキシ基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいい、ヒドロキシ低級アルケニル基とは、3-ヒドロキシ-1-プロペニル基等の炭素数 3～6 の直鎖状または枝分かれ状のヒドロキシアルケニル基をいい、アルアルキルオキシ基とは、ベンジルオキシ基等のフェニル基、ナフチル基等のアリール基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、アルアルキルオキシ低級アルキル基とは、上記アルアルキルオキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、シアノ低級アルキル基とは、シアノ基で置換された上記低級アルキル基をいい、カルバモイル低級アルキル基とは、カルバモイル基で置換された上記低級アルキル基をいい、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基とは、上記低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2～7 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、カルボキシ低級アルキル基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、カルボキシ低級アルコキシ基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。

水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基等の一般的な有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。また、アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、フタロイル基、ベンジル基、アセチル基等の一般的な有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。

前記一般式（I）で表される本発明の化合物は、例えば、本発明の前記一般式（II）で表されるベンジルフェノール誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することができる。



- 5 (式中のXはトリクロロアセトイミドイルオキシ基、アセトキシ基、臭素原子、フッ素原子等の脱離基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および $R^{13}$  は前記と同じ意味をもつ)

## 工程 1

前記一般式 (I I) で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩を 2,

10 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-

15 テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド等の前記一般式

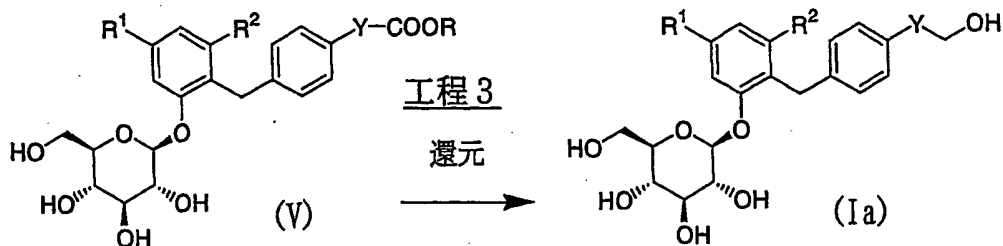
(I I I) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (I V) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $-30^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。尚、置換基  $R^{11}$  及び/又は  $R^{13}$  において水酸基やアミノ基の保護基を有する化合物は、当該工程の反応終了後に常法に従い適宜処理して当該保護基を除去して工程 2 に供しても構わない。

#### 工程 2

前記一般式 (I V) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて水酸基の保護基を除去することにより本発明の化合物 (I) を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 6 時間である。尚、置換基  $R^{11}$  及び/又は  $R^{13}$  において水酸基やアミノ基の保護基を有する場合、当該保護基の種類に応じ、上記処理方法を常法に従い適宜変更して実施することもでき、または当該工程の反応終了後に別途保護基の除去を常法に従い実施することにより所望の化合物 (I) に誘導することができる。

また、前記一般式 (I) で表される本発明の化合物の中、下記一般式 (I a) で表される化合物は、例えば、下記一般式 (V) で表されるカルボン酸誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することもできる。

10

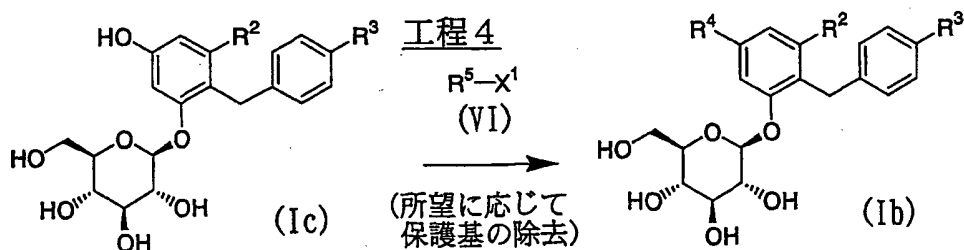


(式中のYは炭素数1～5の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基、または炭素数2～5の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基であり、Rは水素原子または低級アルキル基であり、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じ意味をもつ)

### 5 工程3

前記一般式(V)で表されるカルボン酸誘導体を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒等の溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式(Ia)で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

更に、前記一般式(I)で表される本発明の化合物の中、下記一般式(Ib)で表される化合物は、例えば、下記一般式(Ic)で表されるフェノール誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することもできる。



15

(式中の $R^4$ は低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^5$ は低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基であり、 $X^1$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシ

20

ルオキシ、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同じ意味をもつ)

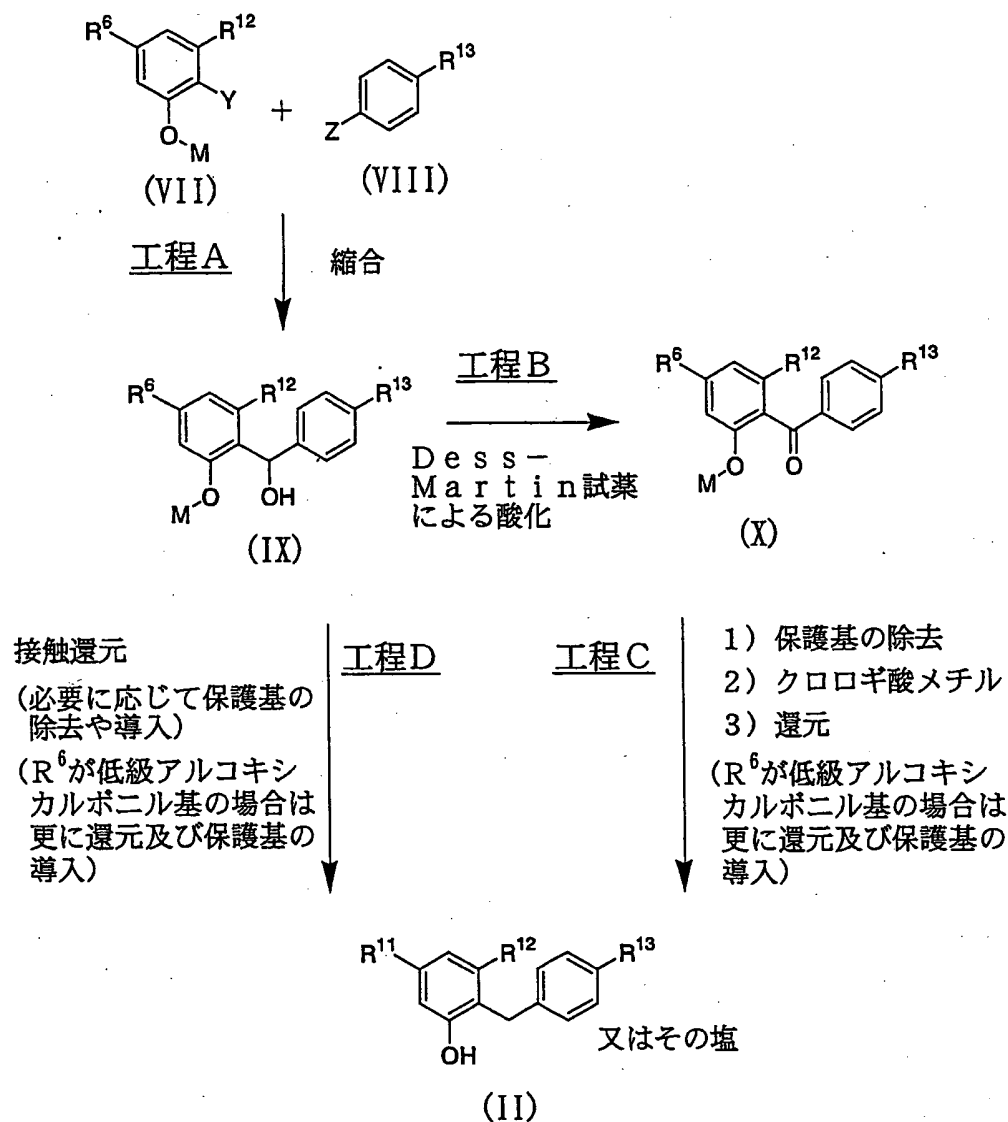
#### 工程 4

- 前記一般式 (I c) で表されるフェノール誘導体を、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性物質の存在下、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の溶媒中で前記一般式 (V I) で表されるアルキル化剤を用いて *O*-アルキル化した後、所望に応じ常法に従い保護基を除去することにより前記一般式 (I b) で表される化合物を製造することができる。
- 反応温度は通常  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

- 尚、前記一般式 (I V) で表される化合物の中、 $R^{11}$  が保護基を有するモノ (低級アルキル) アミノ基である化合物は、相当する  $R^{11}$  が保護基を有するアミノ基である化合物と低級アルキルハライド、メシル酸エステル、トシル酸エステル等の適当なアルキル化剤とを、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性物質の存在下、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等の溶媒中で反応させることにより製造することができる。

- 前記製造方法において出発物質として用いられる本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物およびその塩は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

12



- (式中のMは水素原子または水酸基の保護基であり、 $R^6$ は水素原子、保護基を有する水酸基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、
- 5 低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキ

シ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル基であり、YおよびZはどちらか一方がMgBr、MgCl、MgIまたはリチウム原子であり、他方がホルミル基であり、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は前記と同じ意味をもつ)

#### 5 工程A

前記一般式(VII)で表されるベンズアルデヒド誘導体と前記一般式(VIII)で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬、若しくは前記一般式(VII)で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬と前記一般式(VIII)で表されるベンズアルデヒド誘導体を、不活性溶媒中、縮合させることにより前記一般式(IX)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

#### 15 工程B

前記一般式(IX)で表される化合物を、不活性溶媒中、Dess-Martin試薬を用いて酸化することにより前記一般式(X)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程C

前記一般式(X)で表される化合物の保護基を常法に従い除去した後、不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基の存在下、クロロギ酸メチルと縮合し、得られた炭酸エステル誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、本発明の前記一般式(II)の化合物を製造することができる。縮合反応において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、

- 塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。還元反応において用いられる溶媒としては、例えば、テトラ
- 5 ヒドロフランと水との混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、 $R^6$ が低級アルコキシカルボニル基である場合は、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基に還元した後、常法に従い水酸基を保護することにより
- 10 本発明の前記一般式(I I)の化合物に誘導することができる。還元時に用いられる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。また、本発明の前記一般式(I I)の化合物は、常法に
- 15 従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

#### 工程D

- 前記一般式(I X)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素等のパラジウム系触媒を用いて接触還元した後、必要に応じて保護基を常法に従い除去や導入することにより本発明の前
- 20 記一般式(I I)の化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。尚、 $R^6$ が
- 25 低級アルコキシカルボニル基である場合は、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基に還元した後、常法に従い水酸基を保護することにより本発明の前記一般式(I I)の化合物に誘導することができる。還元時に用いられる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、

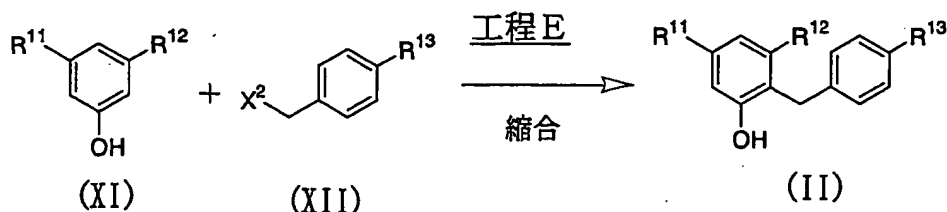
テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。また、本発明の前記一般式

(I I) の化合物は、常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換する

ことができる。

前記製造方法における前記一般式 (I I)、(V I I)、(V I I I)、(I X) 及び (X) で表される化合物において、 $R^{11}$  及び/又は  $R^{13}$  がカルボキシ基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基等の置換基である化合物は、置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する相当する化合物から常法に従い適宜変換した後、次工程 (工程A～D、工程1) に供することもできる。

また、前記製造方法において出発物質として用いられる本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物およびその塩は、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の  $X^2$  は塩素原子等の脱離基であり、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は前記と同じ

意味をもつ)

#### 工程E

前記一般式 (X I) で表されるフェノール誘導体を、前記一般式 (X I I) で表されるベンジル誘導体を用いて、無溶媒中、水酸化リチウム等の塩基性物質の存在下にベンジル化することにより前記一般式 (I I) で表される化合物

を製造することができる。反応温度は通常50～200℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

- 前記製造方法において得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、オレイン酸、乳酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、2-アミノエタノール、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン等の有機アミンとの塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げる
- 10 ことができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

- 本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。
- 20

本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

- 25 本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を有しており、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として非常に有用である。例えば、下記のヒトSGLT2活性阻害作用測定試験において、

本発明の化合物は強力なヒトSGLT2活性阻害作用を発揮した。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のも  
のが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、  
ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤

5    などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当  
な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿  
潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合  
または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

10    本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一  
般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患  
者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経  
口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与  
の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数  
15    回に分けて適宜投与することができる。

#### 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明する  
が、本発明はその内容に限定されるものではない。

20

#### 参考例1

4-〔(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル〕安息香酸メチル

1-ベンジルオキシ-2-ブロモベンゼン(5.3g)、金属マグネシウム(0.  
49g)及びテトラヒドロフラン(160mL)よりグリニャール試薬を調製  
25    した。得られたグリニャール試薬をテレフタルアルデヒド酸メチル(3.3g)  
のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応  
混合物に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で  
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノ

プロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製し、4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル] 安息香酸メチル（2.6 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 3.02 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 5.00 (1H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 5.04 (1H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.90-7.05 (2H, m), 7.15-7.35 (7H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m)

#### 実施例 1

- 10 4-(2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル

4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル] 安息香酸メチル（2.6 g）のエタノール（15 mL）溶液に、10%パラジウムカーボン粉末（0.50 g）を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4-(2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル  
15 (1.7 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.89 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.80 (1H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m)

- 20 参考例 2

4-(2-ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル

- 4-(2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル（1.5 g）及び炭酸カリウム（0.94 g）のジメチルホルムアミド（200 mL）懸濁液に、ベンジ  
25 ルプロミド（0.81 mL）を加え、50℃で5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製し、4-(2-ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル（2.1

g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.89 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.10-7.40 (9H, m), 7.85-7.95 (2H, m)

5

### 参考例 3

4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (0.47 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、0℃で4- (2-ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル (2.1 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した後、酢酸エチル (10 mL) を加えて更に30分攪拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (1.9 g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.02 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.40 (11H, m)

### 参考例 4

20 4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド

4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (1.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (10 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド (0.97 g) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.08 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.40 (9H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 9.96 (1H, s)

## 参考例 5

- (E) - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル  
トリエチルホスホノアセテート (0.89 mL) のテトラヒドロフラン (3  
0 mL) 溶液に *tert*-ブトキシカリウム (0.50 g) を加え、室温にて  
5 15 分間攪拌した。反応混合物に 4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズ  
アルデヒド (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温  
にて 6 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有  
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留  
去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/  
10 酢酸エチル = 10/1) で精製し、(E) - 3 - [4 - (2 - ベンジルオキシベ  
ンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0.86 g) を得た。得られた (E)  
- 3 - [4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0.  
86 g) にトリフルオロ酢酸 (9.5 mL)、水 (0.5 mL) 及びジメチルス  
ルフィド (1.0 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、  
15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチ  
ル = 3/1) にて精製し、(E) - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェ  
ニル] アクリル酸エチル (0.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.33 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.96 (1H, s),  
20 6.38 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20  
(2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ )

## 参考例 6

- (E) - 2 - [4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) ベンジル] フェニル  $\beta$   
25 -D-グルコピラノシド

(E) - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチ  
ル (0.34 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6 - ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-  
グルコピラノース (1.4 g) の塩化メチレン (3 mL) 及びトルエン (9 mL)

L) 懸濁液に、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体 (0.45 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1) で精製し、(E)－2－〔4－(2－エトキシカルボニルビニル) ベンジル〕フェニル  
 5 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－β-D－グルコピラノシド (0.47 g) を得た。得られた (E)－2－〔4－(2－エトキシカルボニルビニル) ベンジル〕フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－β-D－グルコピラノシド (0.46 g) のメタノール (5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (0.010 g) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を減  
 10 圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製し、(E)－2－〔4－(2－エトキシカルボニルビニル) ベンジル〕フェニル β-D－グルコピラノシド (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.31 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd,  $J=5.3, 12.0\text{Hz}$ ), 3.88  
 15 (1H, dd,  $J=1.9, 12.0\text{Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J=14.9\text{Hz}$ ),  
 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.92 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ),  
 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m),  
 7.64 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ )

## 20 参考例 7

2－(4－メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－β-D－グルコピラノシド

4－(2－ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル (0.053 g) 及び1, 2, 3, 4, 6－ペンタ－O－アセチル－β-D－グルコピラノース (0.2  
 25 6 g) の塩化メチレン (1 mL) 及びトルエン (3 mL) 懸濁液に、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体 (0.083 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1) で精製し、2－(4－メトキシ

カルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.067 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.87 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-4.05 (6H, m),  
5 4.16 (1H, dd, J=2.7, 12.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.8, 12.4Hz), 5.10-5.20 (2H, m), 5.25-5.35 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.90-7.95 (2H, m)

#### 参考例 8

- 10 4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール  
1-アリルオキシ-4-ブロモベンゼン (1.7 g)、金属マグネシウム (0.19 g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (3 mL) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬に 2-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド (0.88 g) のテトラヒドロフラン (19 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール (1.2 g)  
15 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 2.78 (1H, d, J=5.4Hz), 3.31 (3H, s), 4.45-4.55 (2H, m), 5.12 (1H, d, J=7.0Hz),  
5.14 (1H, d, J=7.0Hz), 5.20-5.30 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.95-6.10 (2H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz),  
25 7.20-7.35 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 7.7Hz)

#### 参考例 9

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール  
(1.2 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液に、0℃でDess-Martin試薬(1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズ  
イオドキシール-3(1H)-オン)(2.1 g)を加え、1時間攪拌した後、  
5 室温に昇温して更に一晩攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル及び1 mol  
/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を1 mol  
/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチ  
ルオキシ)ベンゾフェノン(1.1 g)を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.33 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.25-5.35 (1H, m), 5.35-5.50  
(1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25  
(1H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=1.5$ , 7.7 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.75-7.85 (2H,  
m)

15

#### 参考例 10

4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン(1.  
1 g)のエタノール(15 mL)溶液に濃塩酸(0.96 mL)を加え、室温  
20 にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=15/1)で精製し、  
4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン(0.87 g)を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.60-4.70 (2H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m),  
6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.07 (1H, dd,  $J=1.0$ , 8.4 Hz), 7.45-7.55  
(1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=1.6$ , 8.0 Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 11.96 (1H, s)

## 実施例 2

## 2- (4-アリルオキシベンジル) フェノール

- 4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン (0.87 g) のテトラヒドロフラン (14 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.53 mL) 及びクロロギ酸メチル (0.29 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣のテトラヒドロフラン (18 mL) 及び水 (9 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.52 g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に0.5 mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=8/1) で精製し、2- (4-アリルオキシベンジル) フェノール (0.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 3.93 (2H, s), 4.45-4.55 (2H, m), 4.73 (1H, brs), 5.20-5.30 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.95-6.10 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=1.3, 7.9\text{Hz}$ ), 6.80-6.95 (3H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

## 参考例 11

- 2- (4-アリルオキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 2- (4-アリルオキシベンジル) フェノール (0.20 g) 及び2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.45 g) の塩化メチレン (8.5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.12 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘ

キサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、2-(4-アリルオキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.44 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 5 1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J=2.5, 12.3Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.5, 12.3Hz), 4.45-4.55 (2H, m), 5.11 (1H, d, J=7.5Hz), 5.10-5.45 (5H, m), 5.95-6.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m)

#### 10 参考例 12

4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール

4-アリルオキシ-1-ブロモベンゼンの代わりに4-(2-ベンジルオキシエチル)-1-ブロモベンゼンを用いて、参考例8と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.80 (1H, d, J=5.7Hz), 2.90 (2H, t, J=7.1Hz), 3.30 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.1Hz), 4.51 (2H, s), 5.10-5.20 (2H, m), 6.06 (1H, d, J=5.7Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.40 (9H, m)

20

#### 参考例 13

4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールの代わりに4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールを用いて、参考例9と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.98 (2H, t, J=6.8Hz), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t, J=6.8Hz), 4.51 (2H, s),  
5.05 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.40 (8H, m),  
7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

5 参考例 14

4- (2-ベンジルオキシエチル) -2'-ヒドロキシベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'- (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノンの代わりに4- (2-ベンジルオキシエチル) -2'- (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノンを用いて、参考例10と同様の方法で標記化合物を合成した。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.02 (2H, t, J=6.8Hz), 3.75 (2H, t, J=6.8Hz), 4.55 (2H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.25-7.40 (7H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 12.02 (1H, s)

15 実施例 3

2- [4- (2-ベンジルオキシエチル) ベンジル] フェノール

4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノンの代わりに4- (2-ベンジルオキシエチル) -2'-ヒドロキシベンゾフェノンを用いて、実施例2と同様の方法で標記化合物を合成した。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.90 (2H, t, J=7.2Hz), 3.66 (2H, t, J=7.2Hz), 3.97 (2H, s), 4.52 (2H, s),  
4.62 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (6H, m),  
7.20-7.40 (5H, m)

25 参考例 15

4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルクロリド

4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (0.67 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液にチオニルクロリド (0.48 mL) を加え、

1時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンジルクロリド(0.68g)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.01 (2H, s), 4.56 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.85-7.40 (13H, m)

#### 参考例16

[4-(2-ベンジルオキシベンジル)フェニル]アセトニトリル

10 4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンジルクロリド(0.66g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液にシアン化カリウム(0.40g)を加え、60℃にて18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で精製し、[4-(2-ベンジルオキシベンジル)フェニル]アセトニトリル(0.54g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.70 (2H, s), 4.01 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.85-7.40 (13H, m)

20

#### 実施例4

[4-(2-ヒドロキシベンジル)フェニル]アセトニトリル

[4-(2-ベンジルオキシベンジル)フェニル]アセトニトリル(0.41g)にトリフルオロ酢酸(17mL)、水(1mL)及びジメチルスルフィド(2mL)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、[4-(2-ヒドロキシベンジル)フェニル]アセトニトリル(0.26g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.71 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.77 (1H, dd,  $J=1.1, 7.9\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, dt, 1.1, 7.5Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.20-7.30 (4H, m)

5 参考例 17

4-(2-ベンジルオキシベンジル)安息香酸

4-(2-ベンジルオキシベンジル)安息香酸メチル (1.0 g) のメタノール (20 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-(2-ベンジルオキシベンジル)安息香酸 (0.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:  
4.01 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15-7.40 (9H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 12.77 (1H, brs)

参考例 18

4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンズアミド

4-(2-ベンジルオキシベンジル)安息香酸 (0.70 g) の塩化メチレン (10 mL) 懸濁液にチオニルクロリド (0.48 mL) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に28%アンモニア水溶液 (50 mL) を加え、室温にて30分攪拌した。不溶物をろ取り、水及びヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンズアミド (0.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:  
3.98 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15-7.40 (10H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, brs)

## 実施例 5

## 4- (2-ヒドロキシベンジル) ベンズアミド

- 4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンズアミド (0.50 g) のエタノール (10 mL) 溶液に 10%パラジウムカーボン粉末 (0.10 g) を加え、  
5 水素雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4- (2-ヒドロキシベンジル) ベンズアミド (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.90 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m),  
7.20-7.30 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 9.40 (1H, s)

10

## 参考例 19

## 2-ベンジルオキシ-4' - (N, N-ジメチルアミノ) ジフェニルメタノール

- 4-アリルオキシ-1-ブロモベンゼンの代わりに 2-ベンジルオキシ-1-  
15 -ブロモベンゼン、2- (メトキシメチルオキシ) ベンズアルデヒドの代わりに 4- (N, N-ジメチルアミノ) ベンズアルデヒドを用いて、参考例 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 2.77 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 2.93 (6H, s), 5.04 (2H, s), 6.03 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ),  
20 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (9H, m)

## 実施例 6

## 2- [4- (N, N-ジメチルアミノ) ベンジル] フェノール

- 2-ベンジルオキシ-4' - (N, N-ジメチルアミノ) ジフェニルメタノール (0.85 g) のエタノール (25 mL) 溶液に 10%パラジウムカーボン粉末 (0.34 g) を加え、水素雰囲気下室温にて 22 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、2- [4

— (N, N-ジメチルアミノ) ベンジル] フェノール (0.35 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.91 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

5

#### 参考例 20

2-〔4-(N, N-ジメチルアミノ) ベンジル] フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

2-(4-アリルオキシベンジル) フェノールの代わりに 2-〔4-(N, N-ジメチルアミノ) ベンジル] フェノールを用いて、参考例 11 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.92 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.80-3.90 (3H, m), 4.18 (1H, dd,  $J=2.3, 12.2\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=5.7, 12.2\text{Hz}$ ), 5.09 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.90-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m)

15

#### 参考例 21

4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノール 20 1-アリルオキシ-4-プロモベンゼンの代わりに 1-プロモ-2-(メトキシメチルオキシ) ベンゼン、2-(メトキシメチルオキシ) ベンズアルデヒドの代わりに 4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.78 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.29 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.10-5.20 (2H, m), 6.03 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20-7.45 (9H, m)

25

#### 参考例 22

4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールの代わりに4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールを用いて参考例9と同様の方法で標記化合物を合成した。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.31 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.50 (7H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

#### 参考例23

10 4-ベンジルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンの代わりに4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンを用いて、参考例10と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 5.16 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.30-7.55 (6H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=1.9, 8.2\text{Hz}$ ), 7.65-7.75 (2H, m), 11.95 (1H, s)

#### 実施例7

2-[(4-ベンジルオキシ)ベンジル]フェノール

20 4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノンの代わりに4-ベンジルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノンを用いて、実施例2と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.94 (2H, s), 4.70 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (3H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

#### 参考例24

2-[(4-ベンジルオキシ)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-

## O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-(4-アリルオキシベンジル)フェノールの代わりに2-[(4-ベンジルオキシ)ベンジル]フェノールを用いて、参考例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.88 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-3.90 (3H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=2.4, 12.3\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=5.7, 12.3\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

10

## 参考例25

1-ブロモ-4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンゼン

2-(4-ブロモフェニル)エタノール (1.0 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.3 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、クロロメチルメチルエーテル (0.75 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 10/1) で精製し、1-ブロモ-4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンゼン (1.2 g) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.85 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.28 (3H, s), 3.74 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

## 参考例26

25 2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ジフェニルメタノール

1-ブロモ-4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンゼン (0.61 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$

にて *tert*-ブチルリチウム (1.5 mol/L ペンタン溶液、1.8 mL) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.15 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を加え、混合物を 0℃ に昇温して 25 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ジフェニルメタノール (0.31 g) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.77 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.29 (3H, s), 3.70-3.80 (5H, m), 4.61 (2H, s), 5.96 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.35 (1H, dd,  $J=2.1, 8.5\text{Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.35 (4H, m), 8.04 (1H, s)

#### 15 実施例 8

5-メトキシ-2-[4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル]フェノール

2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ジフェニルメタノール (0.31 g) のエタノール (10 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.061 g) を加えて水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/2) で精製し、5-メトキシ-2-[4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル]フェノール (0.19 g) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.86 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.29 (3H, s), 3.74 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.38 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (4H, m)

## 参考例 27

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕  
フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシ  
ド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジ  
ル〕フェノール (0.19 g) 及び 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-  
1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース (0.40  
g) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に 0℃ で三フッ化ホウ素-ジエチルエー  
10 テル錯体 (0.088 mL) を加えて 20 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、5-メトキシ  
-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェニル 2,  
15 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.33 g)  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.1Hz),  
3.30 (3H, s), 3.72 (2H, t, J=7.1Hz), 3.77 (3H, s), 3.75-3.85 (2H, m),  
20 3.80-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=2.4, 12.2Hz), 4.25 (1H, dd, J=5.9,  
12.2Hz), 4.60 (2H, s), 5.07 (1H, d, J=7.7Hz), 5.10-5.20 (1H, m), 5.25-  
5.35 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 6.65 (1H, d, J=2.5Hz), 6.94 (1H,  
d, J=8.7Hz), 7.00-7.20 (4H, m)

## 25 参考例 28

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)安息香酸メチル

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.28 g)  
の N, N-ジメチルホルムアミド (14 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.9

8 g) 及びベンジルブロミド (0.62 mL) を加え、室温で19時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸メチル (1.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.22 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 7.55-7.65 (2H, m)

10

#### 参考例 29

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸メチル (1.6 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) とエタノール (5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、2 mol/L 塩酸水溶液にて酸性とし、氷冷下30分間撹拌した。析出した結晶をろ取し、水洗後乾燥して3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸 (1.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.14 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=1.5, 7.9\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 12.84 (1H, s)

#### 実施例 9

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル) フェノール

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸 (1.4 g) 及びトリエチルアミン (1.3 mL) の1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (1.3 g) の1, 4-ジオキサン (10 mL)

溶液を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物にベンジルアルコール（1.6 mL）を加え、同温度でさらに7時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製し、*N*-〔3-ベンジルオキシ-4-（4-エチルベンジル）フェニル〕カルバミン酸ベンジル（1.4 g）を得た。得られた  
 5 *N*-〔3-ベンジルオキシ-4-（4-エチルベンジル）フェニル〕カルバミン酸ベンジル（1.4 g）のメタノール（15 mL）溶液に10%パラジウムカーボン粉末（0.28 g）を加え、水素雰囲気下、11時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 10 グラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、5-アミノノ-2-（4-エチルベンジル）フェノール（0.54 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, brs), 3.85 (2H, s),  
 4.57 (1H, s), 6.18 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.25 (1H, dd,  $J=2.4, 8.1\text{Hz}$ ), 6.89 (1H,  
 15 d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (4H, m)

#### 実施例 10

*N*-〔4-（4-エチルベンジル）-3-ヒドロキシフェニル〕カルバミン酸ベンジル

20 5-アミノノ-2-（4-エチルベンジル）フェノール（0.25 g）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に、*N*-ベンジルオキシカルボニルオキシスクシンイミド（0.41 g）を加え、室温にて22時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、*N*-〔4-（4-エチルベンジル）-3-ヒドロキシフェ  
 25 ニル〕カルバミン酸ベンジル（0.40 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.60 (2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, s), 5.00 (1H, brs),  
 5.19 (2H, s), 6.59 (1H, brs), 6.70 (1H, dd,  $J=2.3, 8.2\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,

$J=8.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.20 (5H, m), 7.30-7.45 (5H, m)

### 参考例 30

5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル  
2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-[4-(2-メトキシメチルオキシ)エチルベンジル]  
フェノールの代わりにN-[4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフ  
ェニル]カルバミン酸ベンジルを用いて、参考例27と同様の方法で標記化合  
物を合成した。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.19 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H,  
s), 2.59 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.70-3.95 (3H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 5.00-  
5.40 (6H, m), 6.63 (1H, brs), 6.74 (1H, dd,  $J=1.9, 8.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  
 $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.10 (4H, m), 7.20-7.60 (6H, m)

15

### 参考例 31

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ  
-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニ  
20 ル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.  
35 g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン  
粉末 (0.07 g) を加え、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。不溶物を  
ろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/3~塩化メチレン/酢酸エチ  
25 ル=1/1) で精製し、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,  
3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.19 g)  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.84 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.59 (2H, brs), 3.70-3.90 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J=2.5, 12.2Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.3, 12.2Hz), 5.04 (1H, d, J=7.5Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 6.34 (1H, dd, J=2.1, 8.0Hz), 6.42 (1H, d, J=2.1Hz), 6.82 (1H, d, J=8.0Hz), 6.95-7.15 (4H, m)

## 参考例 3 2

2- (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルベンズアルデヒド

2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルベンズアルデヒド (0.75 g) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にクロロメチルメチルエーテル (0.57 mL) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、2- (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルベンズアルデヒド (0.57 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 10.61 (1H, s)

20

## 参考例 3 3

4' - (3-ベンジルオキシプロピル) - 2- (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノール

1- (3-ベンジルオキシプロピル) - 4-ブロモベンゼン (1.3 g)、金属マグネシウム (0.11 g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (4.4 mL) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に2- (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルベンズアルデヒド (0.57 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え20分間攪拌した。反応

混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製し、4'－（3－ベンジルオキシプロピル）－2－  
 5 （メトキシメチルオキシ）－4，6－ジメチルジフェニルメタノール（1.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.80-1.95 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.46 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 6.70-6.75 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

#### 参考例 3 4

15 4'－（3－ヒドロキシプロピル）－2－（メトキシメチルオキシ）－4，6－ジメチルジフェニルメタン

4'－（3－ベンジルオキシプロピル）－2－（メトキシメチルオキシ）－4，6－ジメチルジフェニルメタノール（1.1 g）のエタノール（27 mL）溶液に10%パラジウムカーボン粉末（0.46 g）を加えて水素雰囲気下室温にて17時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4'－（3－ヒドロキシプロピル）－2－（メトキシメチルオキシ）－4，6－ジメチルジフェニルメタン（0.85 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.80-1.90 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 4.00 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m)

#### 参考例 3 5

4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) -  
4, 6-ジメチルジフェニルメタン

4' - (3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4,  
6-ジメチルジフェニルメタン (0.85 g)、トリエチルアミン (0.49 m  
5 L) 及び 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.033 g) の塩化メチレン (1  
4 mL) 溶液に、ベンゾイルクロリド (0.38 mL) を加え、室温で 18 時  
間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食  
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で  
10 精製し、4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオ  
キシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタン (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.00-2.10 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 3.36 (3H,  
s), 4.00 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m),  
15 6.75-6.85 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (1H,  
m), 8.00-8.10 (2H, m)

#### 実施例 11

2 - [4 - (3-ベンゾイルオキシプロピル) ベンジル] - 3, 5-ジメチル  
20 フェノール

4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ)  
- 4, 6-ジメチルジフェニルメタン (1.1 g) のメタノール (13 mL)  
溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.096 g) を加え、60℃で 4  
時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト  
25 グラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、2 - [4  
- (3-ベンゾイルオキシプロピル) ベンジル] - 3, 5-ジメチルフェノール  
(0.89 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.00-2.10 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.65-2.80 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 4.53 (1H, s), 6.45-6.55 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.00-8.10 (2H, m)

5

## 参考例 3 6

4' - (2-ベンジルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノール

1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - 4-プロモベンゼンの代わりに 1 -  
10 (2-ベンジルオキシエチル) - 4-プロモベンゼンを用いて、参考例 3 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.13 (3H, s), 3.64 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
15 5.02 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 6.70-6.75 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.10-7.35 (9H, m)

## 参考例 3 7

4' - (2-ヒドロキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタン

4' - (3-ベンジルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノールの代わりに 4' - (2-ベンジルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノールを用いて、参考例 3 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.31 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.75-3.85 (2H, m), 4.01 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.05-7.10 (4H, m)

## 参考例 3 8

4' - (2-ベンゾイルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4,  
6-ジメチルジフェニルメタン

- 5     4' - (3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4,  
6-ジメチルジフェニルメタンの代わりに 4' - (2-ヒドロキエチル) - 2  
- (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタンを用いて、  
参考例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 10   2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.01 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.33 (3H, s), 4.01 (2H,  
s), 4.47 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75-6.85 (1H,  
m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (1H,  
m), 7.95-8.05 (2H, m)

## 15   実施例 1 2

2 - [4 - (2-ベンゾイルオキシエチル) ベンジル] - 3, 5-ジメチルフ  
エノール

- 4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ)  
- 4, 6-ジメチルジフェニルメタンの代わりに 4' - (2-ベンゾイルオキシ  
20   シエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメ  
タンを用いて、実施例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.02 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, s), 4.49 (2H,  
t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.60 (1H, brs), 6.45-6.55 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 7.05-7.20  
25   (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

## 参考例 3 9

2 - (4-エチルベンジル) - 5 - (メチルアミノ) フェニル   2, 3, 4,

6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.42 g) 及びヨウ化メチル (0.067 mL) のテトラヒドロフラン (7 mL)

5 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%, 0.034 g) を加えた。反応混合物を室温に昇温し、さらに5時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.13 mL) 及び水素化ナトリウム (60%, 0.020 g) を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

10 残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、5-(*N*-ベンジルオキシカルボニル-*N*-メチル) アミノ-2-(4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.30 g) を得た。

15 得られた5-(*N*-ベンジルオキシカルボニル-*N*-メチル) アミノ-2-(4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.30 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.060 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1

20 /1) で精製し、2-(4-エチルベンジル)-5-(メチルアミノ) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.19 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 1.84 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.58 (2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.81 (3H, s), 3.65 (1H, brs), 3.70-3.95 (3H, m), 4.18 (1H, dd,  $J=2.5, 12.3\text{Hz}$ ), 4.26 (1H, dd,  $J=5.0, 12.3\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.10-5.20 (1H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 6.28 (1H, dd,  $J=2.3, 8.2\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (4H, m)

## 実施例 13

4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシベンズアミド

- 4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.20 g)  
5 及び28%アンモニア水溶液 (6 mL) のエタノール (3 mL) 混合物に、ア  
ンモニウムクロリド (0.079 g) を加え、封管中100℃で14時間攪拌  
した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に塩化メチレ  
ンとメタノールの10:1の混合溶媒を加え、不溶物をろ取、乾燥して、4-  
10 (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシベンズアミド (0.065 g) を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 1.14 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.54 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, s), 7.00-7.15 (6H,  
m), 7.21 (1H, dd,  $J=1.7, 7.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, brs),  
15 9.56 (1H, s)

## 参考例 40

5-カルバモイル-2- (4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-  
テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 20 5-メトキシ-2- {4- [2- (メトキシメチルオキシ) エチル] ベンジ  
ル} フェノールの代わりに4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシベン  
ズアミドを用いて、参考例27と同様の方法で標記化合物を合成した

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 1.19 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.56 (2H,  
25 q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.80-4.00 (2H, m), 4.00-4.35 (3H, m), 5.05-5.20 (1H, m),  
5.20-5.30 (1H, m), 5.30-5.45 (2H, m), 6.95-7.20 (5H, m), 7.40-7.55 (1H,  
m), 7.55-7.65 (1H, m)

## 参考例 4 1

2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド

- 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (0.83 g) 及び炭酸セシウム (1.7 g) のアセトニトリル (30 mL) 懸濁液に、クロロメチルメチルエーテル (0.55 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド (0.84 g) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.48 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 9.74 (1H, s), 11.37 (1H, s)

## 参考例 4 2

15 4'-エチル-2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール

- 1-ブロモ-4-エチルベンゼン (0.46 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下 *tert*-ブチルリチウム (1.45 mol/L ペンタン溶液、1.9 mL) を加え30分間攪拌した。反応混合物に2-ヒドロキシ-4-メトキシメチルオキシベンズアルデヒド (0.18 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を加えた。混合物を  $0^\circ\text{C}$  に昇温し、さらに15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、4'-エチル-2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール (0.30 g) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 3.45

(3H, s), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=3.1Hz), 6.47 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 6.61 (1H, d, J=2.5Hz), 6.72 (1H, d, 8.5Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 8.07 (1H, s)

#### 5 実施例 14

2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェノール

4'-エチル-2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール (0.14 g) のエタノール (5 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.058 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。

- 10 不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェノール (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 3.47 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.73 (1H, s), 5.13 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=2.2Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.10-7.15 (4H, m)

#### 参考例 43

- 20 2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェノールの代わりに 2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェノールを用いて、参考例 27 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.46 (3H, s), 3.79 (1H, d, J=15.5Hz), 3.84 (1H,

d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=2.3, 12.2\text{Hz}$ ), 4.27 (1H, dd,  $J=5.5, 12.2\text{Hz}$ ), 5.05-5.25 (4H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.69 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (4H, m)

5

#### 実施例 15

2-(4-メトキシベンジル)-3,5-ジメチルフェノール

3,5-ジメチルフェノール (12 g) に  $85^{\circ}\text{C}$  で水酸化リチウム一水和物 (4.2 g) 及び 4-メトキシベンジルクロリド (14 mL) を加え、1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製し、2-(4-メトキシベンジル)-3,5-ジメチルフェノール (5.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.45-6.55 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

#### 参考例 44

2-(4-メトキシベンジル)-3,5-ジメチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル)-3,5-ジメチルフェノール (4.0 g)、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (8.9 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に  $0^{\circ}\text{C}$  で三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (2.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノールを加え、結晶をろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥し、2-(4-メトキシベンジル)-3,5-ジメチルフェニル 2,3,4,6-テ

トラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (7.8 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.65 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.30  
(3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, J=15.5Hz), 3.80-3.95 (1H, m), 4.00 (1H,  
5 d, J=15.5Hz), 4.18 (1H, dd, J=2.5, 12.2Hz), 4.24 (1H, dd, J=5.8, 12.2Hz),  
5.00-5.20 (2H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 6.70-6.80 (4H, m), 6.85-7.00 (2H,  
m)

#### 実施例 16

##### 10 3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンズアミド

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) 安息香酸メチルを用いて実施例 13 と同様の方法で標記化合物を合成した。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) にて行った。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

3.74 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.8Hz),  
7.05-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.27 (1H, d, J=1.6Hz)

#### 参考例 45

##### 20 3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンゾニトリル

3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンズアミド (0.047 g) 及びトリエチルアミン (0.30 mL) の塩化メチレン (1.8 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.34 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=9/1) で精製し、3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンゾニトリル (0.014 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.80 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ )

5 参考例 46

5-シアノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェノールの代わりに3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベン

10 ゾニトリルを用いて、参考例 27と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.93 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.90-4.00 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.25-5.45 (2H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.35 (2H, m)

参考例 47

2-ヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシジフェニルメタノール

1-ブロモ-4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンゼンの代わりに4-ブロモアニソールを用いて、参考例 26と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.66 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.95 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, dd,  $J=2.6, 8.5\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.85-6.95 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 8.10 (1H, s)

実施例 17

5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ジフェニルメタノールの代わりに2-ヒドロキシ-4,4'-ジメトキシジフェニルメタノールを用いて、実施例8と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.67 (1H, s), 6.39 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ),  
 6.46 (1H, dd,  $J=2.5, 8.3\text{Hz}$ ), 6.75-6.90 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
 7.05-7.20 (2H, m)

#### 10 参考例48

5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェノールの代わりに5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェ

- 15 ノールを用いて、参考例27と同様の方法で標記化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 1.88 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.70-3.95 (9H, m),  
 4.19 (1H, dd,  $J=2.5, 12.2\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, dd,  $J=5.9, 12.2\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  
 $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.10-5.40 (3H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  
 20  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m)

#### 参考例49

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)ベンジルアルコール

- 4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.3 g)  
 25 のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.79 g) 及びベンジルブロミド (0.62 mL) を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチル

エーテル (10 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.57 g) のジエチルエーテル (50 mL) 懸濁液に 0℃ で加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (0.60 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.60 mL) 及び水 (1.8 mL) を順次加え、5 分間攪拌した。

- 5 不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) ベンジルアルコール (1.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 10 1.22 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 1.57 (1H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, s), 4.65 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=1.1, 7.5\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (5H, m), 7.25-7.40 (5H, m)

#### 参考例 50

- 15 [3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) フェニル] アセトニトリル

- 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) ベンジルアルコール (0.87 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、0℃ でトリエチルアミン (0.44 mL) 及びメタンスルホニルクロリド (0.22 mL) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物に 0.5 mol/L 塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジメチルスルホキシド (10 mL) に溶解し、シアン化カリウム (0.68 g) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1) で精製し、[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) フェニル] アセトニトリル (0.41 g)
- 25

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 3.97 (2H, s),  
5.07 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

5

#### 参考例 5 1

2-〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕アセトアミド

- 〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕アセトニトリル (0.41 g) のエタノール (5 mL) 及び水 (10 mL) 混合物に、水酸化カリウム (0.68 g) を加え 4 時間加熱還流した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸水溶液を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕酢酸 (0.41 g) を得た。得られた〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕酢酸 (0.41 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にピリジン (0.19 mL)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (0.50 g) 及び炭酸水素アンモニウム (0.18 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、2-〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕アセトアミド (0.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 1.14 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=1.0, 7.9\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, brs), 6.98 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (5H, m), 7.25-7.45 (6H, m)

25

## 参考例 5 2

2-〔4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル〕アセトアミド

2-〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕アセトアミド (0.38 g) のメタノール (5 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.075 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 30/1 ~ 20/1) で精製し、2-〔4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル〕アセトアミド (0.16 g) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.13 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=1.5, 7.7\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, brs), 6.90 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (4H, m), 7.37 (1H, brs), 9.27 (1H, s)

## 15 参考例 5 3

5-カルバモイルメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェノールの代わりに 2-〔4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル〕アセトアミドを用いて、参考例 2 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.20 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.88 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.60 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.13 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (3H, m), 5.48 (1H, brs), 6.91 (1H, dd,  $J=1.4, 7.9\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (5H, m)

## 参考例 5 4

2-ヒドロキシ-4'-メトキシ-4-(メトキシメチル)ジフェニルメタノール

1-プロモ-4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンゼンの代わりに4-プロモアニソール、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの代わりに2-ヒドロキシ-4-メトキシメチルベンズアルデヒドを用いて参考例26と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.71 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.99 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.98 (1H, s)

#### 実施例18

2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェノール

2-ヒドロキシ-4'-メトキシ-4-(メトキシメチル)ジフェニルメタノール (0.17 g) のエタノール (11 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.051 g) を加え、水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1) で精製し、2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェノール (0.082 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.75-6.90 (4H, m), 7.00-7.20 (3H, m)

#### 25 参考例55

2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-[4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジ

ル} フェノールの代わりに 2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェノールを用いて、参考例 27 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77  
 5 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 5.10-5.25 (2H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.90-7.10 (5H, m)

#### 参考例 56

10 5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.13 g) のメタノール (8 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL) を加えて室温にて 25 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=7/1) で精製し、5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.053 g) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.81 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.24 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m),  
 3.75 (3H, s), 3.88 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, dd,  $J=2.0, 12.0\text{Hz}$ ), 4.00  
 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.57 (2H, s), 4.85-4.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.5, 8.3\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.05-7.20 (4H, m)

25

#### 参考例 57

5-[2-(ベンジルオキシ)エチルオキシ]-2-(4-エチルベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

2- (4-エチルベンジル) -5-ヒドロキシフェニル  $\beta$ -D-グルコピ  
ラノシド (0.039 g) 及び炭酸セシウム (0.098 g) のジメチルホル  
ムアミド (1 mL) 懸濁液に、(2-ブロモエチル) ベンジルエーテル (0.0  
25 mL) を加え、50℃にて3.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却  
5 し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開  
溶媒：塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製し、5-〔2-(ベンジル  
オキシ) エチルオキシ〕-2-(4-エチルベンジル) フェニル  $\beta$ -D-グ  
ルコピラノシド (0.022 g) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (4H, m), 3.67 (1H,  
dd,  $J=5.4, 12.1\text{Hz}$ ), 3.75-3.85 (2H, m), 3.86 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.88 (1H,  
dd,  $J=2.0, 12.1\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.05-4.15 (2H, m), 4.58 (2H,  
s), 4.80-4.90 (1H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ),  
15 6.93 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

#### 実施例 19

(E)-2-〔4-(3-ヒドロキシ-1-プロパー-1-エン-1-イル) ベ  
ンジル〕フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

20 水素化リチウムアルミニウム (0.036 g) のテトラヒドロフラン (5 mL)  
懸濁液に0℃で、(E)-2-〔4-(2-エトキシカルボニルビニル) ベ  
ンジル〕フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.035 g) のテトラヒド  
ロフラン (5 mL) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (1  
0 mL) を加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、  
25 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、(E)-2-〔4-(3-ヒドロキシ-1-プ  
ロパー-1-エン-1-イル) ベンジル〕フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド  
(0.028 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.0, 12.0\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=1.8, 12.0\text{Hz}$ ), 3.96 (1H, d,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, d,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 4.15-4.25 (2H, m), 4.91 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.30 (1H, dt,  $J=5.9, 16.0\text{Hz}$ ), 6.50-6.60 (1H, m), 6.85-7.25 (6H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

#### 実施例 20

2-(4-メトキシカルボニルベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

10 2-(4-メトキシカルボニルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.066 g) のメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.006 g) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、2-(4-メトキシカルボニル

15 ベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.040 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, 5.4, 11.9Hz), 3.85-3.95 (4H, m), 4.05 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.19 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m)

20 m)

#### 実施例 21

2-(4-アリルオキシベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

2-(4-アリルオキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.44 g) のメタノール (2.5 mL) およびテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.030 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

25

ー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、2-（4-アリルオキシベンジル）フェニル β-D-グルコピラノシド（0.23 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 5 3.30-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=4.9, 11.9\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=2.0, 11.9\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.45-4.55 (2H, m), 4.91 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.95-6.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

10

## 実施例 22

2-〔4-（2-ベンジルオキシエチル）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド

- 2-〔4-（2-ベンジルオキシエチル）ベンジル〕フェノール（3.2 g）  
15 及び1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-β-D-グルコピラノース（12 g）のトルエン（34 mL）及び塩化メチレン（17 mL）溶液に、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体（3.8 mL）を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（50 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.39 mL）を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、2-〔4-（2-ベンジルオキシエチル）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド（3.4 g）を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.84 (2H, t, J=7.0Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.88 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 3.96 (1H, d, J=14.9Hz), 4.07 (1H, d, J=14.9Hz), 4.48 (2H, s), 4.91 (1H, d, J=7.4Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.20 (7H, m), 7.20-7.35 (5H, m)

5

### 実施例 2 3

2-(4-カルボキシベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

2-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-  
10 テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.050 g) のメタノール (1 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.26 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を (ベンゼンスルホンプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール) で精製し、  
2-(4-カルボキシベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド (0.038 g) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

3.30-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.1, 12.1Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.04 (1H, d, J=14.8Hz), 4.19 (1H, d, J=14.8Hz), 4.85-5.00 (1H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m)

20

### 実施例 2 4

2-(4-シアノメチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

4-(2-ヒドロキシベンジル)安息香酸メチルの代わりに 4-(2-ヒドロキシベンジル)フェニルアセトニトリルを用いて、参考例 8 と同様の方法で  
25 2-(4-シアノメチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを合成した。ついで 2-(4-メトキシカルボニルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに 2-(4-シアノメチルベンジル)フェニル

ル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、実施例2と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

3.35-3.55 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.3, 12.1Hz), 3.82 (2H, s), 3.88 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 3.99 (1H, d, J=14.9Hz), 4.12 (1H, d, J=14.9Hz), 4.91 (1H, d, J=7.6Hz), 6.85-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.30 (4H, m)

#### 実施例25

10 2-(4-カルバモイルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド  
4-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド (0.063 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース (0.33 g) のトルエン (3 mL) 懸濁液に三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を  
15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、2-(4-カルバモイルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを得た。得られた 2-(4-カルバモイルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドのメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメ  
20 トキシド (0.005 g) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/エタノール=5/1) で精製し、2-(4-カルバモイルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド (0.068 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.5, 11.9Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.1, 11.9Hz), 4.04 (1H, d, J=14.9Hz), 4.19 (1H, d, J=14.9Hz), 4.92 (1H, d, J=7.5Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

## 実施例 26

2-〔4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジル〕フェニル β-D-グルコ  
ピラノシド

- 5     2-〔4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジル〕フェニル 2, 3, 4,  
6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.10 g) のメタ  
ノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液にナトリウムメトキ  
シド (28%メタノール溶液、0.007 mL) を加え、室温で70分間攪拌  
した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムク  
10     ロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) で精製し、  
2-〔4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジル〕フェニル β-D-グルコ  
ピラノシド (0.069 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 2.85 (6H, s), 3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.2, 12.0\text{Hz}$ ), 3.88 (1H,  
15     dd,  $J=1.9, 12.0\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.90  
(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m),  
7.05-7.10 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m)

## 実施例 27

- 20     2-〔(4-ベンジルオキシ)ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド  
2-(4-アリルオキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-  
アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-〔(4-ベンジルオキ  
シ)ベンジル〕フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-  
グルコピラノシドを用いて、実施例 21と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 25      $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.0, 12.0\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=2.0,$   
12.0Hz), 3.92 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, d,  
 $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 6.80-6.95 (3H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20

(4H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

## 実施例 28

2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕-5-メトキシフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-〔4-(2-(メトキシメチルオキシ)エチル)ベンジル〕フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.053 g) のメタノール (2.3 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.032 g) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン (0.5 mL) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製し、2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕-5-メトキシフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.023 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.76 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J=1.9, 12.2\text{Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.5, 8.3\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.05-7.20 (4H, m)

## 20 実施例 29

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.19 g) のメタノール (3.5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液: 0.064 mL) を加え、室温にて50分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた。析出した結晶をろ取し、水洗後減圧下乾燥して5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.12 g) を得

た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.4, 12.0\text{Hz}$ ), 3.81 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, dd,  $J=2.1, 12.0\text{Hz}$ ),  
5 3.92 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.80-4.95 (1H, m), 6.33 (1H, dd,  $J=2.2, 8.1\text{Hz}$ ),  
6.59 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (4H, m)

### 実施例 30

2-〔4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル〕-3, 5-ジメチルフェニ  
10 ル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

2-〔4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル〕-3, 5-ジメチ  
ルフェノール (0.72 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-  
 $\beta$ -D-グルコピラノース (2.3 g) のトルエン (7 mL) 及び塩化メチレ  
ン (3 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.73 mL)  
15 を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和重曹水を加  
え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで  
乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール (6 mL) 及びテトラヒド  
ロフラン (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、  
0.19 mL) を加え、30℃で 7.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチ  
20 ルと水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に  
溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.075 mL) を  
加え、30℃で 14 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) にて精製した。溶  
25 媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取した。得  
られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、2-〔4-(3-ヒ  
ドロキシプロピル)ベンジル〕-3, 5-ジメチルフェニル  $\beta$ -D-グルコ  
ピラノシド (0.58 g) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.70-1.85 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 3.30-3.45  
(4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.68 (1H, dd,  $J=5.3, 11.9\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, dd,  $J=2.3,$   
11.9Hz), 3.95 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 4.80-4.90 (1H,  
5 m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m)

### 実施例 3 1

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 10 2-[4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェノールの代わりに2-[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェノールを用いて、実施例30と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 15 2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.74 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.86 (1H, dd,  $J=2.3, 11.9\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.80-4.90 (1H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m)

### 20 実施例 3 2

2-(4-エチルベンジル)-5-メチルアミノフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベンジル)-5-メチルアミノフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドを用いて、実施例29と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 2.73 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.7, 12.1Hz), 3.75-4.00 (3H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.25 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.51 (1H, d, J=2.2Hz), 6.81 (1H, d, J=8.2Hz), 7.00-7.15 (4H, m)

5

### 実施例 3 3

5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-  
 10-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.13 g) のメタノール (3 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.043 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を(ベンゼンスルホンプロピル)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール)で精製した。得られた化合物にジエチルエーテルを加え、析出した固体  
 15をろ取し、減圧下乾燥する事により5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.079 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.30-3.60 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J=7.2, 12.1Hz), 3.91 (1H, dd, J=2.2, 12.1Hz), 4.00 (1H, d, J=15.0Hz),  
 20 4.10 (1H, d, J=15.0Hz), 5.01 (1H, d, J=7.4Hz), 7.05-7.20 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 7.64 (1H, d, J=1.7Hz)

### 実施例 3 4

2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル  $\beta$ -  
 25-D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)

フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例 56 と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.35-3.55 (7H, m), 3.69 (1H,  
5 dd, J=5.0, 12.2Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 3.98 (1H, d, J=15.3Hz), 4.80-4.95  
(1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.89 (1H, d,  
J=2.4Hz), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m)

### 実施例 35

10 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシフェニル β-D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル β-D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル β-D-グルコピラノシドを用いて、実施例 28 と同様の方法で標記化合物を合成した。  
15

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=15.1Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=15.1Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 6.64 (1H, d,  
20 J=2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz), 7.00-7.15 (4H, m)

### 実施例 36

2-(4-エチルベンジル)-5-(2-ヒドロキシアセチルオキシ)フェニル β-D-グルコピラノシド

25 5-[2-(ベンジルオキシ)エチルオキシ]-2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド (0.022 g) のエタノール (1 mL) 溶液に 10%パラジウムカーボン粉末 (0.0082 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン／メタノール＝6／1）で精製し、2-（4-エチルベンジル）-5-（2-ヒドロキシエチルオキシ）フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド（0.013 g）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd,  $J=5.5, 12.1\text{Hz}$ ), 3.80-3.95 (4H, m), 3.95-4.05 (3H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.3, 8.4\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (4H, m)

10

#### 実施例 37

2-（4-メトキシベンジル）-3, 5-ジメチルフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）-3, 5-ジメチルフェニル 2, 3, 4,  
15 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド（7.4 g）のエタノール（150 mL）懸濁液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（65 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、2-（4-メトキシベンジル）-3, 5-ジメチルフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド（5.2 g）を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.60-6.80 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

25

#### 実施例 38

5-シアノ-2-（4-メトキシベンジル）フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに5-シアノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例74と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 3.30-3.45 (1H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.2Hz), 3.75 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=2.2, 12.2Hz), 3.98 (1H, d, J=15.1Hz), 4.07 (1H, d, J=15.1Hz), 4.99 (1H, d, J=7.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=1.4, 7.7Hz), 7.49 (1H, d, J=1.4Hz)

### 実施例39

5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

- 15 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、実施例29と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.8, 12.0Hz), 3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.80-4.00 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.20 (2H, m)

### 25 実施例40

5-カルバモイルメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6

ーテトラーオーアセチルーβ-D-グルコピラノシドの代わりに5-カルバモイルメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラーオーアセチルーβ-D-グルコピラノシドを用いて、実施例33と同様の方法で標記化合物を合成した。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (6H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.7, 12.2\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, dd,  $J=2.2, 12.2\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=1.4, 7.6\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (5H, m)

10

実施例41

5-[3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ]-2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシフェニル β-D-グルコピ  
 15 ラノシド (0.051 g) 及び炭酸セシウム (0.13 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に、4-プロモ酪酸エチル (0.028 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチ  
 20 レン/メタノール=9/1) で精製し、5-[3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ]-2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド (0.028 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.95-2.10 (2H, m), 2.48 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd,  $J=5.7, 12.1\text{Hz}$ ), 3.80-4.05 (5H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.88 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (4H, m)

25

## 実施例 4 2

2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 5     2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.14 g) のメタノール (3 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.047 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を(ベンゼンスルホンプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール)
- 10     ル) で精製し、2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.084 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 3.35 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.5, 12.1\text{Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 4.01 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.35-4.45 (2H, m), 4.92 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.90 (1H, dd,  $J=1.4, 7.7\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (3H, m)
- 15

## 試験例 1

ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

- 20     1) ヒト SGLT2 発現プラスミドベクターの作製

- SUPERScript Preamplification System (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA (Ori gene) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記
- 25     ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB

101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン $50\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoI及びHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン $100\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-Bのマルチクローニング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellsらにより報告されたヒトSGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)) に対し、このクローンは1塩基の置換(433番目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換)を有していた。この結果433番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

20

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号4 AACAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

25 配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

## 2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーII (Bio-Rad Laboratories) を用

30

い、OPTI-MEM I 培地 (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) 500  $\mu$ L に対し COS-7 細胞  $2 \times 10^6$  個と KL29 20  $\mu$ g を含む 0.4 cm キュベット内で 0.290 kV、975  $\mu$ F の条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞 1 キュベット分に対し 5 1 mL の OPTI-MEM I 培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を 96 ウェルプレートの 1 ウェルあたり 125  $\mu$ L ずつ分注した。37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> の条件下一晩培養した後、10% ウシ胎仔血清 (三光純薬 (株))、100 units/mL ペニシリン G ナトリウム (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)、100  $\mu$ g/mL 硫酸ストレプトマイシン (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) を含む DMEM 培地 (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) を 10 1 ウェルあたり 125  $\mu$ L ずつ加えた。翌日まで培養しメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

15 3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、5 mM メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM 20 トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒト SGLT 2-過性発現 COS-7 細胞の培地を除去し、1 ウェルあたり前処置用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、25 5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を 200  $\mu$ L 加え、37 $^{\circ}$ C で 10 分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を 200  $\mu$ L 加え、37 $^{\circ}$ C で 10 分間静置した。作製した検体 525  $\mu$ L に 7  $\mu$ L のメチル- $\alpha$ -D-(U-14C) グルコピラノシド (Amersham Pharmacia Biotech) を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また 30

- 試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、各種測定用緩衝液をそれぞれ1ウェルあたり75 $\mu$ Lずつ加え37℃で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、
- 5 洗浄用緩衝液（140mM塩化コリン、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mMメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド、10mM2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、5mMトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液pH7.4）を1ウェルあたり200 $\mu$ Lずつ加えすぐに除去した。この洗浄
- 10 操作をさらに2回行い、0.2mol/L水酸化ナトリウムを1ウェルあたり75 $\mu$ Lずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート（Packard）に移し、150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40（Packard）を加えマイクロプレートシンチレーションカウンター トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100%とし、取り込み量の50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub> 値）を濃度-
- 15 阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表1の通りである。

[表1]

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例19	120
実施例29	10
実施例30	30
実施例31	59
実施例37	290

## 試験例2

## 20 尿糖排泄促進作用確認試験

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（SLC、雄性7週齢、180～

220 g) を用いた。試験化合物 10 mg はエタノール 300  $\mu$ L に懸濁または溶解させ、ポリエチレングリコール 400 1.2 mL および生理食塩水 1.5 mL を加えて溶解し、3.3 mg/mL 溶液とした。この溶解液の一部を生理食塩水：ポリエチレングリコール 400：エタノール = 5：4：1 にて希釈し、3.3、0.33、0.033 (mg/mL) の各濃度の溶解液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物溶液を 3 mL/kg の用量 (10、1、0.1 mg/kg) で尾静脈内投与した。対照群用に生理食塩水：ポリエチレングリコール 400：エタノール = 5：4：1 のみを 3 mL/kg の用量で尾静脈内投与した。尾静脈内投与直後に 200 g/L グルコース水溶液を 10 mL/kg の用量 (2 g/kg) で経口投与した。尾静脈内投与は 26 G 注射針および 1 mL シリンジを用いて行った。経口投与はラット用ゾンデおよび 2.5 mL シリンジを用いて行った。1 群あたりの頭数は 3 頭とした。グルコース投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はグルコース投与後 24 時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に含まれるグルコース濃度を測定した。グルコース濃度は臨床検査用キット：グルコース B テストワコー (和光純薬 (株)) にて定量した。尿量、尿中グルコース濃度および体重から 24 時間での体重 200 g 当たりの尿糖排泄量を求めた。その結果は以下の表 2 の通りである。

[表 2]

試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg/24 時間/200 g 体重)
実施例 37	0.1	15
	1	125
	10	288

20

## 試験例 3

## 急性毒性試験

試験化合物に生理食塩水：ポリエチレングリコール 400：エタノール = 5：

4 : 1を加え、30 mg/mLの溶解液とした。実験動物としては、4時間絶食した雄性5週齢ICR系マウス（日本クレア、29～35 g、1群5例）を用いた。上記溶解液を10 mL/kg（300 mg/kg）の用量で上記実験動物に皮下投与し、24時間観察した。その結果は以下の表3の通りである。

5     [表3]

試験化合物	死亡例
実施例37	0 / 5

#### 産業上の利用可能性

本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。それ故、本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有させることにより、優れた糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。

また、本発明の前記一般式（II）で表される化合物は、前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を製造する際の間体として重要であり、これらの化合物を経由することにより本発明の前記一般式（I）で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩を容易に製造することができる。

#### 「配列表フリーテキスト」

配列番号1：合成DNAプライマー

配列番号2：合成DNAプライマー

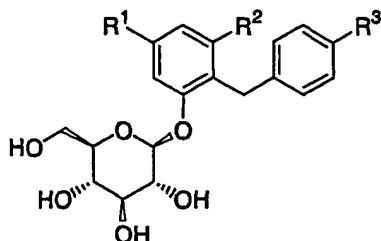
25 配列番号3：合成DNAプライマー

配列番号4：合成DNAプライマー

配列番号5：ヒトSGLT2のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプチド

## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 5 (式中の $R^1$ は水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
- 10 カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^3$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、低級アルケ
- 15 ニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボ
- 20 キシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、但し、 $R^1$ が水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基であり、かつ $R^2$ が水素原子のとき、 $R^3$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級

アルコキシ低級アルキルチオ基ではない) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2.  $R^1$  が水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基であり、 $R^2$  が水素原子  
5 または低級アルキル基であり、 $R^3$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級  
アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、  
ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコ  
キシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、低級アルケニル  
オキシ基、アルアルキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ  
10 基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキ  
ル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、  
アミノ基、モノ又はジ (低級アルキル) アミノ基、低級アルコキシカルボニル  
低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低  
級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、但し、 $R^1$  が水素原子  
15 またはヒドロキシ低級アルキル基であり、かつ  $R^2$  が水素原子のとき、 $R^3$  は低  
級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アル  
キル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級  
アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アル  
コキシ低級アルキルチオ基ではない、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシ  
20 ベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3.  $R^1$  が水酸基、アミノ基、モノ又はジ (低級アルキル) アミノ基、カルバ  
モイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、  
低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモ  
25 イル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコ  
キシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキ  
シ低級アルコキシ基であり、 $R^2$  が水素原子または低級アルキル基であり、 $R^3$   
が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級  
アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、  
30 低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アル

コキシ低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- 10 4.  $R^1$  が水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、
- 15 カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^2$  が水素原子または低級アルキル基であり、 $R^3$  が低級アルケニルオキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基またはカルボキシ低級アルキル基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 20

5.  $R^1$  がアミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基または
- 25 カルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^2$  が水素原子または低級アルキル基であり、 $R^3$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボ
- 30

ニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基である、請求項 3 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

6. 請求項 1～5 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分と含有する医薬組成物。

10

7. ヒト SGLT 2 活性阻害剤である請求項 6 記載の医薬組成物。

8. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

15

9. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病又は糖尿病性合併症である、請求項 8 記載の医薬組成物。

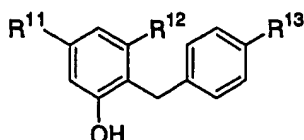
10. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 8 記載の医薬組成物。

20

11. 請求項 1～5 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

25 12. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1～5 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

## 13. 一般式



- (式中の  $R^{11}$  は水素原子、保護基を有する水酸基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、 $R^{12}$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^{13}$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルコキシ基であり、但し、 $R^{11}$  が水素原子または保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基であり、かつ  $R^{12}$  が水素原子のとき、 $R^{13}$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキル基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基ではない) で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩。

1 / 2

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

FUJIKURA, Hideki  
NISHIMURA, Toshihiro  
FUSHIMI, Nobuhiko  
TATANI, Kazuya  
KIKUCHI, Norihiko  
KATSUNO, Kenji  
ISAJI, Masayuki<120> GLUCOPYRANOSYLOXYBENZYL BENZENE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS  
COMPRISING THE SAME AND INTERMEDIATES THEREOF

&lt;130&gt; PCT-A0137

&lt;150&gt; JP 2000/366192

&lt;151&gt; 2000-11-30

&lt;150&gt; JP 2000/380482

&lt;151&gt; 2000-12-14

&lt;160&gt; 5

&lt;170&gt; PatentIn version 3.0 and MS Word

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Synthetic DNA primer

&lt;400&gt; 1

atggaggagc acacagaggc

20

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Synthetic DNA primer

&lt;400&gt; 2

ggcatagaag ccccagagga

20

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Synthetic DNA primer

&lt;400&gt; 3

aaccicgaga iggaggagca cacagaggc

29

&lt;210&gt; 4

2 / 2

<211> 29  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic DNA primer

<400> 4  
aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

<210> 5  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Peptide fused to the carboxyl terminal  
alanine residue of human SGLT2

<400> 5

Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser  
1 5 10 15

Ala Val Asp His His His His His His  
20 25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10115

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034, A61P3/10, 3/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 01/74834 A1 (Bristol-Myers Squibb Company), 11 October, 2001 (11.10.2001), (Family: none) Full text	1-4, 6-10, 12, 13
A	EP 598359 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 24 May, 1994 (24.05.1994), & JP 6-199886 A & JP 6-298790 A & JP 6-305971 A & US 5424406 A & US 5731292 A & CA 2102591 A & TW 283643 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-10, 12
A	JP 9-241128 A (Nippon Paint Co., Ltd.), 16 September, 1997 (16.09.1997), (Family: none)	1-6, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 January, 2002 (24.01.02)Date of mailing of the international search report  
05 February, 2002 (05.02.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10115

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5232946 A (Dr. Karl Thomae GmbH), 03 August, 1993 (03.08.1993), & JP 3-503405 A & DE 3718638 A1 & WO 90/06299 A1 & AU 8826115 A1 & EP 375791 A1 & EP 400011 A1 & AT 100792 E & CA 1325210 A1 & DK 9001619 A	1-10, 12, 13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10115

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034, A61P3/10, 3/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/74834 A1(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001. 10. 11 (ファミリーなし) 全文参照	1-4, 6-10, 12, 13
A	EP 598359 A1(TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1994. 05. 24 & JP 6-199886 A & JP 6-298790 A & JP 6-305971 A & US 5424406 A & US 5731292 A & CA 2102591 A & TW 283643 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-10, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 01. 02

国際調査報告の発送日

05.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-241128 A (日本ペイント株式会社) 1997.09.16 (ファミリーなし)	1-6, 13
A	US 5232946 A (Dr. Karl Thomae GmbH) 1993.08.03 & JP 3-503405 A & DE 3718638 A1 & WO 90/06299 A1 & AU 8826115 A1 & EP 375791 A1 & EP 400011 A1 & AT 100792 E & CA 1325210 A1 & DK 9001619 A	1-10, 12, 13

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲11は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Applicant: FRICK, et al.  
Appl. No.: 10/734,573  
Filing Date: 12/12/2003  
Docket No.: DEAV2002/0087 US NP  
**PRIOR ART**